

薬物の生体膜透過性 real time 評価法に関する研究

—近赤外線の実用—

○新津 京介, 北村 敏彦, 石井 宏, 藤堂 浩明, 杉林 堅次

(城西大・薬)

【目的】 医薬品開発の分野では Combinatorial Chemistry の手法と High Throughput Screening (HTS) の普及により薬物の新規合成速度や薬理活性評価速度は従来よりも高速化してきたが、これら速度に比べ生体膜透過性の評価速度は一般に数時間から十数時間かかり、医薬品開発の律速段階となっている。近赤外分光分析法 (Near infrared spectroscopy: NIR 分光分析法) は 800-2500 nm の波長域における分光法で、UV・可視分光分析法と IR 分光分析法の利点と欠点を併せ持つ。また、すでに 40 年以上前から食品の定性・定量に利用され、近年は Process Analytical Technology (PAT) の手法の一つとして応用されている。

今回、NIR 分析分光法を用いて薬物の生体膜透過性迅速評価方法を確立するために、まずアミノピリンの透析膜透過性を NIR 分光分析法及び HPLC 分析法により測定し、その定量結果を比較した。

【方法】 検量線の作成: アミノピリン濃度が 2-25 µg/mL のアミノピリン水溶液となるように pH 7.4 リン酸緩衝液 (PBS) を用いて調製し、NIR 透過型プローブを用いて各濃度 2 回ずつ測定した。アミノピリンの基準振動の倍音、結合音の振動により生じた吸収ピークは微分処理や散乱光処理を行わない未処理のスペクトルとして使用し、偏最小二乗法 (Partial least squares regression, PLS) を用いて直線回帰を行った。得られた検量線は検量線標準誤差 (Standard error of calibration, SEC) 及び予測標準誤差 (Standard error of prediction, SEP) が最小となる条件下で作成された。

In vitro 皮膚透過実験: 硝酸セルロース透析膜 (三光純薬) を横型拡散セル (有効透過面積 0.95 cm²) に装着し、ドナーコンパートメントに 5 mg/mL / pH 7.4 PBS を、レシーバーコンパートメントには同緩衝液をそれぞれ適用した。経時的にレシーバー側からサンプリングを行い、その都度同量の PBS を補充した。得られたレシーバー溶液を NIR 及び HPLC で定量しアミノピリン透過量を算出して、結果を比較した。

【結果・考察】 アミノピリンの透析膜透過量を NIR 分光分析法及び HPLC 分析法により定量した結果、定量結果に違いは認められなかった。NIR 分光分析法は試料の前処理を必要とせず、1-2 秒という短時間で薬物濃度を測定できるため、HPLC 分析法に代わる定量法として有用であることが示唆された。さらに NIR 分光分析法を利用した生体膜透過性 real time 評価システムの構築によって、HTS に対応できる薬物生体膜透過性評価が可能であると考えられた。